IMIDAZOQUINOLINES

Publication number: JP53050197 (A)

Also published as:

Publication date: 1978-05-08

DP60016438 (B)

Inventor(s):

NAKA YOUICHI; OKUMOTO TAKEKI; HOSOYA SHINKOU; YUKI JP1292402 (C)

HIROSHI +

Applicant(s):

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL +

Classification: - international:

A61K31/47; A61P31/04; A61P35/00; A61P35/02; C07D471/04; A61K31/47; A61P31/00; A61P35/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/47; C07D471/04

- European:

Application number: JP19760123626 19761014 Priority number(s): JP19760123626 19761014

Abstract of JP 53050197 (A)

PURPOSE:Imidazoquinoline derivatives of formula I [R<1> and R<2> are H, lower alkyl or aralkyl; R<3> is H, alkyl, lower alkenyl, lower alkoxyalkyl, aralkyl, etc.; Z is OH, hydroxyamino or -OR<4>(R<4> is lower alkyl, lower alkenyl, aryl, etc.)] and their pharmacological acceptable salts, e.g. 1, 3-dimethyl-1, 2, 5, 8-tetrahydro-2, 8dioxoimidazo [4,5-g] quinoline-7-carboxylic acid ethylester.

Data supplied from the espacenet database — Worldwide

19日本国特許庁

公開特許公報

①特許出願公開

昭53—50197

⊕Int. Cl.²	識別記号	匈日本分類	庁内整理番号	③公開 昭和53年(1978)5月8	B B
C 07 D 471/04 //	•	16 E 622	6736—44		
A 61 K 31/47	ADU	30 G 133.32	6617-44	発明の数 1	
	ADZ	30 H 52	5727—44	審査請求 未請求	
(C 07 D 471/04		30 H 612	5727-44	•	
C 07 D 221/00		•		(全 15	頁)
C 07 D 235/00)			٠		

匈イミダゾキノリン誘導体

⑩発 明 者 細谷真弘

福岡県築上郡吉富町大字広津13

@発 明 者 中洋一 同 湯木弘

中津市大字湯屋297番地

福岡県築上郡吉富町大字広津13 ⑪出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町 3 丁目35番地

個代 理 人 弁理士 高宮城勝

0)特 願 昭51-123626

22出

願 昭51(1976)10月14日

同 奥本武城

東京都新宿区高田馬場 4 -31-

1. 発明の名称

イミダゾヤノリン誘導体

2. 特許養求の範囲

医薬的化許容しうる塩。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。 R1,R2はそれぞれ水素原子、低級アルキル 基またはアラルキル基を示す。

R ³ 以水煮原子、アルキル基、低級アルケニル 基、丘鉄アルコキシアルキル基、アラルキル基ま nはOかよび1~(の塩散を示す。)で表わされ

*Zは水酸基。ヒドロキシアミノ基または -- OR4

募〔R⁴は低級アルキル基、低級アルケニル差、

低級アルコキシアルキル基、アリール基、アラル

~5の整数を、コは0または1~4の整数を示力。)

で表わされる基を示す。)

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

$$0 = \bigvee_{\substack{N \\ N \\ N} 2} \bigvee_{\substack{N \\ N \\ N} 3} Coz \qquad (I)$$

で表わされるイミダゾキノリン誘導体またはその

医薬的に許容しうる塩に関する。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

R l , R 2 はそれぞれ水素原子、低級アルキル

基またはアタルキル基を示す。

RSは水溝原子、アルキル基、低級アルケニル 教を、 n は0 または l ~ 4 の監数を示す。) で表 わされる基を示す。

低級アルコキ: アルキル基、アリール基、アラル キル基または- (CH2)n (CH2)m (m は 1 ~ 5の塩数を、nは0または1~4の塩数を示す。)

ルなどを、アルキル基はさらに2-エチルヘキシ

一般式(1)の化合物は、以下の方法により製

(1) R 3 が水素原子を示し、2 が一 OR4 基を示す化 合物、すなわち、一般式

$$C = \begin{pmatrix} R^1 & 0 \\ M & COOR^4 \\ R^2 & H \end{pmatrix}$$

である一般式

(式中、R¹,R²シェびR⁴社前配と同義であ

で表わされる化合物の場合:

"アルキル店、低級アルコキシ基、ハロゲン原子(塩素、臭素またはヨク素など)またはニトロを有 たは $-(CH_2)_{\pm}$ (\pm は $2\sim5$ の整 していてもよいペンジル、フェネチル主たはフェ チルまたはプトキシブチルなどを、 3ーエポキシブロピル、2ーまたは3ーテトラヒ ヒドロビラニル)プロビルまたは4-(1-テト

(式中、R1,R2かよびR4は前記と関数であ る。)で表わされる化合物を無路模または好まし くは不活性溶媒中150~300℃、好ましくは 180~260℃で加熱閉環することにより得ら

出発物質である一般式(Ⅱ)の化合物は、一般

$$0 = \left(\begin{array}{c} R^2 \\ \vdots \\ R^3 \end{array}\right)$$

(式中、R²かよびR³は前配と同義である。) で扱わされる化合物と一般式

(式中、R 4 は前配と同義であり、R 5 は低級アルキル基を示す。)

で表わされる化合物とを反応させることにより製造させる。

反応は、一般式(面)かよび(胃)の化合物を がましくはそれぞれ等モルずつ用いて適当な水色 性溶媒(ペンゼン、トルエン、キシレン、メタノ ール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラ ン、ジオキサン、ジノチルホルムアミド、ジノチ

は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または
-(CH2)ョ (mかよび n は前配と同様である) で表わされる基を、では水酸基または
-OR4 基(R 4 は前配と同様である)を示す。]
で表わされる化合物の場合:

〔式中、 R ¹ 、 R ² ⇒ L び が は 前配 と 同義 で あ る) で表わされる 化合物 または その 互変 異性体 で ある

一般式

(式中、 R 1 、R 2 かよびでは前配と同義である。)

ルアセトアミドまたはジノチルスルホキサイドなど)の存在下または無路磁下に室温から150で、 好ましくは90~130でで加熱することにより 得られる。

とのようにして得られた一般式(Ⅱ)の化合物 は単歴精製することなく、連続して次の加熱閉果 工程に用いることもできる。

(2) R 3 が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または
- (CH₂)_n で表わされる基を示し、
こが水酸基または - OR4基を示す化合物、すなわ

〔式中、RlかよびR2社的紀と同義であり、R3

で表わされる化合物と一般式

$$R^{5}-X \qquad \qquad (7)$$

【式中、R 3 は前配と関数であり、 X は反応活性 な原子または基(塩素、具素、またはヨク素など のハロゲン原子、メシルオキシ、ペンゼンスルホ ニルオキシまたはトシルオキシなどのスルホニル オキシ基または-08020R3 基を示す。 〕

反応は適当な密集(水、メタノール、エタノール、ブタノール、ペンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドなど)中またはそれらの混合密媒中、有利には脱穀剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムストルカイン、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムストルカイン、

特尼亚巴一50197(4)

カリタムプトキサイド、トリエチルアミンまたは ビリジンなど)の存在下、30~120℃で、必 要であれば耐圧装置を用いて進行する。

出発物質の一般式(Ib)または(Ib)の化 合物は、Zが一OR4基を示す場合は方法(I)により、 またZが水酸基を示す場合は後述する方法(3)によ りそれぞれ製造される。

(3) Zが水改蓄を示す化合物、すなわち、一般式

(式中、R¹,R²⇒LびR³は前配と関義である。)

で表わされる化合物の場合:

れる。

(4)一般式(Ia)の化合物は、方法(I)または方法 (2)により製造されるが、さらに一般式(Ia)の 化合物と一般式

(式中、R 4 社前記と図典である。)
で表わされる化合物またはその水酸基化かける反応性誘導体と常法化よつで反応させることによっても製造される。

(5) Zがヒドロキシアミノ基を示す化合物、すなわち、一般式

(式中、R¹,R² およびR³ は前配と図載である。)

(式中、R1。B2。B3かよびB4杖前配と同義である。)
で表わされる化合物を加水分解反応に付すてとに

反応は、水単数または水かよびメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメテルホルムアミド、ジメテルアセトアミドまたはジメテルスルホキサイドとの適合溶解中無機酸(塩酸、硫酸またはリン酸など)またはブルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムをご)を用いて、50~150℃、好ましくは100℃付近で適行する。出発物質の一般式(1d)により、R3が水素の子の化合物は方法(1)により、R3が水素

で表わされる化合物の場合:

一般式(I o)の化合物かよびそのカルボキシ ル基化かける反応性酵準体(一般式(I d)で表 わされる化合物も含む)とヒドロキシルアミンと を反応させることにより得られる。

原子以外の基を示す化合物は方法(2)により製造さ

一般式(Id)の化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、化合物(Id)を適当な不活性溶媒(メタノール、エタノール、プタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ペンゼントルエン、キシレン、ジノチルホルムアミド、ジノチルアセトアミドまたはビリジンなど)中またはそれらの現合溶媒中に溶かした溶液に、-20~150でで、ヒドロキシルアミン塩酸塩かよびアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムノトキサイド、カリウムノトキサイド

46 1, 7 27-- 5 61 9 7 (5)

適当な溶棋(水、メタノール、エタノール、アセ トン、テトラヒドロフラン、ジオキナン、ジメチ ルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチ ルスルホキサイドまたはピリジンなど、好ましく はメタノール)中またはそれらの混合意媒中、10 ~60℃にて顕盤したヒドロキシルアミン店液を 加えるととにより進行する。

以上のようにして得られる一般式(1)の化合 物は、所望により無機酸(塩酸、硫酸、臭化水素 **殺または硝酸など)または有機酸(シュウ酸、マ** レイン酸、フマール酸、クエン酸、メタンスルホ ン酸またはpートルエンスルホン酸など)と処理 することにより酸付加塩となしりるし、また、Z. が水酸基かよびヒドロキシアミノ基である化合物 は、常法によりそれぞれアルカリ金属(ナトリウ ム、カリクムせたはリチクムなど)塩かよびアル

カリ土類金属(カルシウムまたはマグネシウムな ど)塩となしりる。

本発明の化合物(1)かよびその医薬的に許容 しりる塩は抗菌作用を有し、およびマウス白血病 (L-1210)、吉田内屋またはエールリツヒ庁 水窓などにすぐれた効果を示し、抗菌剤または制 癌剤として有用である。

本発明の化合物(I)かよびその医薬的に許容 しりる塩を医薬として用いる場合、それ自体また は適宜の楽理的に許容される担体、賦形制、希釈 翔と混合し、沿末、顆粒、錠剤、カブセル剤、注 射剤などの形態で、経口的または非経口的に投与 するととができる。投与量は対象疾息、症状、化 _{| 学部門} 合物によつても異なるが、経口投与の場合通常成 人1日あたり、300~3000甲程度である。

以下、実施例により本発明をより詳細に説明す 8.

実施例1

N-(1,3-ジメチル-1,2-ジヒドロ-2ーオキソー5ーペンズイミダソリル)アミノノ チレンマロン酸ジエチルエステル1.5gを24 0 でに加熱したサームS(登録商標、新日鉄化学 製)90 = に投入する。30分間245 で加熱 操件後、室温まで冷却し結晶を炉取してメタノー ルで充分洗り。ジメチルホルムアミドで再結晶す ると、黄褐色結晶の1、3-ジメチル-1、2、 5 . 8 - デトラヒドロー1 . 8 - ジオキソイミダ ゾしも、5-83キノリンニリーカルボン酸エチ ルエステルが得られる。融点320℃以上。

装蔵気共鳴スペクトル(100mm2。酢酸中)

1.60ppm(1H) トリブレット 3.15ppm(6H) ダブレット

4.73ppm(2H) カルテット

7.86 ppm(1H) ジングレット

B.18ppm(1H) シングレフト

9.28ppm(1H) グブレント ...

赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム錠)

 $1728 \, cm^{-1}$ > C = O (エステル部)

 $1720 \, \text{cm}^{-1}$ > $C = O(\frac{1}{2})$

同様にして次の化合物が得られる。

◎ 8 - (1.3 - ジベンジル - 1.2 - ジヒドロ - 2 -オキソー 5 - ペンズイミダゾリル)アミノ メチレンマロン酸ジエチルエステルから、1、3 ージペンジルー1、2、5、8ーテトラヒドロー 2.8-ジオキソイミダゾ[4.5-8]キノリ ンー1ーカルポン酸エチルエステル 融点111 ~ 2 1 9 で (分解)

特別。高55-501973)

エトキシメチレンマロン使ジエチルエステル2 1.

◎■~(1~ベンジル~1、1~ジヒドロ~1~ オキソー5ーペンズイミダゾリル) アミノメチレ ンマロン腰ジエチルエステルから、1-ペンジル -1 , 2 , 5 , 8 - F + 7 E F P - 2 , 8 - 5 x キソイミダゾミ 4 、5 - g]キノリンー1 - カル ポン酸エチルエステル 殿点192~295℃(分解)

◎ # - (1,2 - ジヒドロ-2-オキソー5 - ペ ンズイミダソリルアミノメチレンマロン酸ジエチ ルエステルから、1;2,5,8ーテトラヒドロ -2 .8 - ジオキソイミダソC 4 .5 - g] キノ・ リンニ1ーカルボシ酸エチルエステル 融点32 0 ℃以上

実施例 2

5-アミノー1、1-ブナルー1、1-ジヒド ロー2ーオキソペンズイミグソール23gおよび

6gを13gでで3時間加熱後、副生したエタノ ールを放圧下に留去する。 生成した褐色油状物質を、240℃に加熱したサ - 48(登録商標、新日鉄化学製)に投入し、1 0分間245でで加熱機件する。 析出した結晶を室羅まで冷却した後、俨取し、メ タノールで洗つて洗浄すると、黄褐色結晶のし、 3-ジプチルー1、2、5、8ーテトラヒドロー 2 . 8 -ジオキソイミダゾ(4 . 5 - g] キノリ ンー1ーカルポン酸エチルエステルが得られる。 **約点268~271で(分解)**

実施例3

1,3-ジメチル-1,2,5,8-デトラヒ Fu-1,8-51474 [4.5-g] キノリンー1ーカルボン酸エチルエステル60g。

世節ナトリウム265日、ヨク化エチルも68日 かよびジメチルホルムアミド600gの混合剤を 85℃で8時間加熱撹拌し、さらに120℃でる 時間加熱する。反応終了後、熱時が過して不容物 を除去し、炉液を半分まで減圧濃縮する。20℃ まで冷却してから氷水 2.4 に投入し結晶をよく砕 き戸取する。水洗後エタノールで再結晶すると、 厳責色の1、3ージメチルー5ーエチルー1、1 . 5 . 8 -テトラヒドロー1 . 8 -ジオキソイミ ダゾしも、5~g]キノリンー1~カルボン酸エ ナルエステルが待られる。融点231~234℃

-以下余白-

阿様にして、以下の化合物が得られる。

◎5-アリルー1、3-ジメチルー1、2、5、 8-テトラヒドロー2,8-ジオキソイミダソ[4.5-8]キノリン-1-カルボン樹エチルエ ステル 勘点130~132℃(エタノールから) **◎1.3-ジメチルー5-(2-エトキシエチル**

1 行動隊

)-1.2.5.8-519210-2.8-5 オキソイミダゾ[4 . 5 - g] キノリン-1-カ ルポン酸エチルエステル 船点231~132℃ (エタノールから)

◎ 1 . 3 ~ ジメチル ~ 5 ~ イソプロビル ~ 1 . 2 。5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミ グソしょ。5~RDキノリン=1-カルポン酸エ チルエステル

实施例 4

ジメチルホルムアミド90 Wに1、3 ージメチルー1、2、5、8 ーテトラヒドロー2、8 ージオキソイミダゾ[4、5 ーg]キノリンー1 ーカールボン酸エチルエステル6.0gを騒動し、10℃で木業化ナトリウム1.1gを一度に加える。室温で1時間痩拌役、温度を徐々に上げ、90℃で売明液となるまで痩拌する。冷後、20℃にてテトラヒドロフルフリルブロマイド5.0gを加え、室温にて10時間痩拌する。副生する臭化ナトリウムをが去し、が液を成圧下に海縮し、得られた結晶を水でよく洗う。エタノールから再結晶すると、1、1ージメチルー5ーエチルー1、2、5、8ーテトラヒドロフルフリルー1、2、5、8ーテトラヒドロフルフリルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ(4、5ー網]キノリンー1ーカルボン酸エチルエステルが紛られる。酸点209~211℃

実施例 5

1 、3 ージブチルー1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダソ(4 、5 ーg) キノリンー1 ーカルボン酸エチルエステル1 1.5 g、炭酸カリウム 9.4g、ヨウ化エチル 8.4g、ジノチルホルムアミド!! 5 ៧ シよび水! 1.5 ៧ の混合溶液を 8.5 ℃に3 時間、1 0.5 ℃で 2 時間加熱拌を行なう。反応終了後、溶媒を放圧下に割去する。残つた朔状物質を充分冷却した後、水水3 0 0 ៧ に投入し、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで競骨後、減圧下に濃縮乾固し、得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶すると、1 、3 ージブチルー5 ーエチルー1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダソ(4、5 ーg)キノリンー1 ーカルボン酸エチルエステルが得られる。 酸点1 5 1 ~1 5 8 モ

1 . 2 . 5 . 8 - F + 7 t F u - 2 . 8 - ジオキ

ソイミダゾじも、5ーgコキノリンー1ーカルボ

ン酸エチルエステル10gを10%水酸化ナトリ

クム水溶液300 ≥ に騒動し3時間遺流する。熱

時、不常物を戸去し、冷後塩酸で酸性化して折出

する結晶を伊取する。充分に水洗後乾燥し、ジノ

8 一テトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダソ[

4.5~g]キノリン-1-カルポン酸があられ

テルホルムアミドから再結すると、1,2.5. 2字語

阿様にして、次の化合物が得られる。

⑤ 5 ーペンジルー1、3ージメチルー1、2、5
、8 ーチトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ

〔4、5ーg〕キノリンー7ーカルボン酸エチルエステル、酸点239~241で(エタノールかち)

◎ I , 3 - ジベンジルー 5 - エチルー 1 . 2 . 5
 , 8 - テトラヒドロー 2 . 8 - ジオキソイミダゾ
 〔 4 . 5 - g 〕キノリンー 7 - カルボン酸エチルエステル 酸点 2 0 0 ~ 2 0 3 で (エタノールから)

③1.3-ジリチルー5-(2.3-エポキシブロビル)-1.2.5.8-テトラヒドロー2.
 8-ジオキソイミダゾ(4.5-g)キノリンー1-カルボン酸エチルエステル

|| 概像にして次の化合物が得られる。

る。融点320℃以上

◎1、3-ジメチル-1、2、5、8-テトラヒ ドロ-2、8-ジオキソイミダソ(4、5-8) キノリン-1-カルボン酸 酸点320で以上(ジメチルホルムアミドから)

@1,3-2/+~-5-x+~-1,2,5,

実施例 6

```
4 (1 5-50197(8)
                               @1 . 3 - ジメチル - 5 - (2 - エトキシエチル
                                ) - 1 , 2 , 5 , 8 - F + 9 E F 0 - 2 , 8 - 9
320七以上(ジメチルホルムアミドから)
                               オキソイミダソじょ。5 - g ] キノリンー1 - カ
                               ルポン酸 融点277~280℃(ジメチルホル
旅磁気共鳴スペクトル(100MHZ、トリフルオロ
                               ムアミドから)
即除中)
 1.60 ppm (3 H) トリプレット
                               ◎5-ペンジル-1,3-ジメチル-1,2,5
                                . 1 -テトクヒドロー 2 . 8 -ジオキソイミダゾ
· 1.8 4 ppm (3 H) トリプレット
 111ppm (6日) ダブレット
                                [ 4 . 5 - g ] キノリンー1 - カルポン酸 融点
                                290~291℃(分解)(ジメチルホルムアミ
 4.12 ppm (2H) カルチット
                               ドから)
. 5.00 ppm ( 2 H ) カルテント
 7.90 ppm (1日) シングレット
. & 3 8 ppm ( 1 H ) シングレット
 9.29 ppm (1H) シングレフト
                                オキソイミダゾ[ 4 、5 - g ] キノリンー1 - カ
                                ルポン酸 融点320℃以上(ジメチルホルムア
赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム錠)
 1726cm<sup>-1</sup> > C = O (エステル部)
・4 ーテトラヒドロー1.4 ージオキソイミダゾ
                                ラニル)ー1、2、5、8 ニテトラヒドロー2、
                                <u>(CA,5-97)</u>
8-ジオキソイミダゾキノリンー1-カルボン酸
[ 1 . 5 - g]キノリン-1-カルボン酸 触点
262~263で(ジメチルホルムアミドから)
                                ◎1.3-シノチルー5-(2-テトラヒドロビ
@1.3-ジプチル-5-エチル-1.2.5;
                                ラニルノチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ
                                -1 .8-ジオキソイミダゾ(4.5-g)キノ
202~205℃(エタノールから)
◎1 、3 ージメチルー5 ー(2 、3 ーエポキシブ
DEN)-1,2,5,8-5+5EFD-2
                                B-ジオキソイミダソ( i , 5 - g )キノリンー
8-ジオキソイミグゾ[4.5-R]キノリン~
                                @1.3-ジメチルー5-(4-=トロペンジル
◎1.3ージメチルー5-(3-テトタヒドロフ
リル ) - 1 、 2 、 5 、 8 ーテトラヒドロー 2 、 8
                                オキソイミダゾ[ 4 。5 - g ] キノリンー1 - カ
ージオキソイミダゾ( 4 . 5 ーg ] キノリンー 7
◎1,3-ジノチルー5-(2-テトラヒドロビ
                                                              i : j: 5; 5;
```

オキソイミダゾじも、5 - g]キノリン-1-カルボン酸

⑤ 5 - (3、4 - ジノトキシベンジル) - 1、3
 - ジノチルー1、2、5、8 - テトラヒドロー2
 ・8 - ジオキソイミダゾ(4、5 - g コキノリンー7 - カルボン酸

○1、3-ジノチル-5-(4-ノチルベンジル)
 -1、2、5、8-デトラセドロ-2、8-ジオキソイミダン(4、5-g]キノリン-1-カルボン酸

◎1、3-ジノナル-5-ビニル-1、1、5、
 8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g]キノリン-1-カルボン費
 ◎1、3-ジノナル-5-イソプロビル-1、2

、5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミ ダソ[4 、5 ー g] キノリンー1 ーカルボン酸

イミダゾ[4 ,5 - g]キノリン-1-カルボン 酸

◎1、3-ジメチル-5-(2-エチルヘキシル)-1、2、5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g)キノリン-7-カルボン酸

◎ 1 . 3 - ジノチルー 5 - オクチルー 1 . 2 . 5
 . 8 - テトラヒドロー 2 . 8 - ジオキソイミダソ
 〔 4 . 5 - g 〕キノリンー 7 - カルメン粉
 ◎ 1 . 3 - ジノチルー 5 - ラクリルー 1 . 2 . 5

8 - テトラヒドロー2 、8 - ジオキソイミダゾ
 【4 、5 - g 】キノリンー7 - カルボン股
 ◎1 、3 - ジノチルー5 - ヘキサデシルー1 、2

. S . 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジオキソイミ ダゾ[4 , 5 - g] キノリンー 1 - カルボン酸

◎1.3-ジノチルー5-ステアリルー1.1.

(11.5.33-56197(3) ③5-ブチル-1、3-ジノチル-1、2、5、 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ[4、5-g]キノリン-7-カルボン酸 ◎1、3-ジノチル-5-エトキンノチル-1、 2、5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイ

◎5~(2~/トキシエチル)~1、3~ジノチル~1、2、5、8~テトラヒドロ~2、8~ジオキソイミダソ[4、5~g]*ノリン~7~カルボン酸

ミダソ〔1.5 -g〕キノリンー1-カルポン酸

◎ 5 - (2 - ブトキシエチル) - 1、3 - ジノチル-1、2、5、8 - テトラヒドロ-2、8 - ジオキソイミダゾ[4、5 - g]キノリン-1 - カルボン酸

5 、8 ーテトラヒドロー2 、8 ージオキソイミダ ゾ[4 、5 ーg]キノリンー1 ーカルボン酸 -以下余白ー

#11 (150-50197.10)

实集例1

1 , 3 - ジノチルー1 , 2 . 5 , 8 - テトラヒドロー2 , 8 - ジオキソイミダゾ(4 , 5 - g]
キノリンー1 - カルボン酸 4 8 gを 6 %水酸化ナトリウム水溶液 4 0 = 似花なかし、撹拌したが 580 でにてジノチル硫酸 4 4 gをゆつくり高下する。水酸化ナトリクム 1. 6 gを加え、さらにジノチル硫酸 4 4 gを適下する。とれをさらに 2 回線り送し、冷後成色吹を加えて戸過する。 が依を塩酸酸性にして折出する結晶を戸取する。 水でよく洗浄後、乾燥し、ジノチルホルムアミドから再結晶すると、 1 , 3 , 5 - トリノチルー1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジオキソイミダゾ(4.5 - g)キノリンー1 ーカルボン酸が得られる。 納点 3 2 0 で以上

实施例 8

ーテトラヒドロー2,8ージオキソイミダゾ(45ーg]キノリンー1ーカルボン酸3.0gおよび水酸化カリタム0.56gを水100㎡に溶解する。 放圧下に水を留去し得られたカリタム塩結晶を150℃/0.1mmHgで減圧乾燥する。これをジメナルスルホキサイド50㎡に懸備し、炭酸水業カリタム100㎡およびメトキシエチルクロライド20gを加えて110℃で3時間加熱撹拌する。 付られた透明液を10℃に冷却し氷水200㎡に投入する。折出する結晶を評取し、水洗後、乾燥し、ジオキサンから再結晶すると、無色の1,3ージメチルー5ーエチルー1、2,5,8ーテトラヒドロー2,8ージオキソイミダゾ(4,5ーg]キノリンー1ーカルボン酸2ーメトキシエチルエステルが得られる。酸点166~169℃

同様にして次の化合物が得られる。

- 2 , 8 - ジオキソイミダゾ(4,5-g)キノリン- 7 - カルボン酸エチルエステル 2 8 gを 4 %水酸化ナトリウム 5 0 ぱと 3 時間加熱速流する。 得られた溶液に 8 0 ででジェチル硫酸 1.9 gを摘下する。さらに 4 %水酸化ナトリウム 1 5 ぱを加え、ジエチル硫酸 1.9 gを 横下する。 これを さらに 2 回繰り返した後、脱色炭を加え戸瀬する。 戸 桜を冷後、塩酸酸性にして折出する結晶を戸取し 乾燥する。 メチルセルソルブから再結晶すると、 1 - ペンジルー 3 , 5 - ジェチルー 1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジオキソイミダゾ(4,5-g)キノリン- 7 - カルボン酸が得られる。 触点 2 7 1 ~ 2 7 3 で

1-ペンジルー2,3,5,8ーテトラヒドロ

実施例 9

1 , 3 ージノチルー5 -エチルー1 , 2 , 5 ,

③ 1、3-ジメチルー5-エチルー1、2、5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g]キノリンー7-カルボン酸メチルエステル 酸点265~267℃(メタノールから)
 ④ 1、3-ジメチルー5-エチルー1、2、5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミタゾ(4、5-g]キノリンー7-カルボン酸デトラヒドロフルフリルエステル 酸点156~159℃(ジオキサンーペンセンから)

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキゾイミダソ(
 4、5-g]キノリン-1-カルボン餃フエニルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g]キノリン-7-カルボン飲4-二ト

ロフエニルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g]キノリン-7-カルボン酸ペンジルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g]キノリン-7-カルボン酸2、3-エポキシブロビルエステル

① 1、3-ジノチルー5-エチルー1、2、5、
 8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ[
 4、5-g]キノリンー1-カルボン酸プチルエステル

① 1、3-ジノチル-5-エチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾ(
 4、5-g]キノリン-7-カルボン酸アリルエ

キシルアミンのメタノール密接を標件しながらゆつくり満下する。荷下後、晶度を徐々に上げていくと60で位で溶液は一度透明になり、ただらに結晶が折出してくる。60でに3時間機弾した後、10でまで冷却して、結晶を戸取する。メタノールでよく洗つた後、米水に投入し酢酸酸性とすると、ヒドロキサム酸が折出する。これを戸取しメタノールで洗浄後、乾燥する。ジメチルホルムアミドから再結晶すると、無色の1、3ージメチルー5ーエチルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ(4、5ーg3キノリンー7ーヒドロキサム酸が待られる。酸点252~253で(分解)

両様にして灰の化合物が得られる。

③ 1、3-ジメチル-5-アリル-1、2、5、8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソし

ステル

① 1、3-ジノチルー1、2、5、8-テトラ
 ヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(4、5-8
]キノリンー7-カルボン酸2-テトラヒドロビラニルノチルエステル

実施例 10

とドロキシルアミン塩酸塩 1.2 gをメタノール 5 0 ml に密解し1 0 で以下に冷却してこれに水酸 化カリウム 8.5 gをメタノール 1 0 0 ml に溶かした か 密液をゆつくり 過下する。 副生する 塩化カリウムを 戸去してヒドロキシルアミンのメタノール 溶液を 側撃する。 1 、3 ージメチルー 5 ーエチルー 1、2、5、8 ーテトラヒドロー 2、8 ージオキソイミダゾ [4、5 ー g] キノリンー 1 ーカル ポン酸エチルエステル 1、1 g を メタノール 1 5 0 ml に 配 動し、 2 0 で以下で先に 側撃したヒドロ

4 . 5 - g]キノリンー 7 - ヒドロキサム酸

③ 1、3-ジノチル-1、2、5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g]キノリン-1-ヒドロキサム酸

○ 1.3-ジノチル-5-ビニル-1.2.5,
 8-テトラヒドロ-2.8-ジオキソイミダゾ(
 4.5-g]キノリン-7-ヒドロキサム線

⑤ 5ープチルー1、3ージノチルー1、2、5、
 8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダソ(
 4、5ーg]キノリンー7ーヒドロキサム酸

① 1、3、5 - トリノチル-1、2、5、8 デトラヒドロ-2、8 - ジオキソイミダソ(4.5
 -8]キノリン-7 - ヒドロキサム般

⑤ 5 - イソプチルー1、3 - ジノチルー1、2、
 5 、8 - デトラヒドロー2、8 - ジオキソイミダソ(4、5 - g)キノリンー7 - ヒドロキサム般

① 1、3-ジメチルー5-エトキシメチルー1,
 2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g)キノリン-1-ヒドロキサム酸
 ① 1、3-ジメチルー5-(2-ブトキシエチル)-1、2、5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g)キノリン-1-

① 1 . 3 -ジメチルー5 - (2 - メトキシエチル) - 1 . 2 , 5 . 8 - テトラヒドロー2 . 8 - ジオキソイミダゾ〔4 . 5 - g〕キノリン+7 -

ヒドロキサム般

- 1,3-ジメチルー5-(2-テトラヒドロ ピラニル)-1,2.5,8-デトラヒドロ-28
 -ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7
- 1 . 3 ジメチル 5 テトラヒドロフルフ

-1.2.5,8-デトラヒドロ-2,8-ジオ キソイミダゾじ4,5-g]キノリン-7-ビド ロキサム酸

- ① 1、3-ジエチル-5-メチル-1、2、5、
 8-テトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダゾで
 4、5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ① 1、3、5ートリエチルー1、2、5、8ーテトラヒドロー2、8ージオキソイミダゾ(4.5ー8)キノリンー7ーヒドロキサム個
- 1、3-ジェチル-5-(2-テトラヒドロフリル)-1、2、5、8-テトラヒドロ-2、8
 -ジオキソイミダゾー(4、5-g]キノリンー7-ヒドロキザム酸
- ③ 1、3-ジプチル-5-エチル-1、2、5、
 8-デトラヒドロ-2、8-ジオキソイミダソ(
 4、5-g)キノリン-7-ヒドロキサム酸

リルー1、2、5、8 ーテトラヒドロフルフリル ー1、2、5、8 ーテトラヒドロー2、8 ージオ キソイミダゾ[4、5 - g]キノリンー1 - ヒド ロキサム酸

① 1、3-ジメチル-5-(2-デトラヒドロビラニルメチル)-1、2、5、8-デトラヒドロー2、8-ジオキソイミダゾ(4、5-g]キノリン-1-ヒドロキサム酸

◎ 5-ペンジルー1,3-ジノチルー1.2.

- 5 、8 ーテトラヒドロー 2 、8 ージオキソイミダ ゾ (4 、5 ー g] キノリンー 7 ーヒドロキサム酸 ⑥ 5 ー (2 、4 ージクロロペンジル) ー 1 、3 ージメチルー 1 、2 、5 、8 ーテトラヒドロー 28 ージオキソイミダゾ (4 、5 ー g] キノリンー 7
- ◎ 1,3-ジノチルー5(2-ニトロペンジル)
- ① 1・3-ジブチルー1・2・5・8ーテトラ
 ヒドロー2・8-ジオキソイミダゾ(4・5ー8
 コキノリンー7-ヒドロキサム酸
- ③ 1、3-ジイソプチル-5-エチル-1、2、
 5、8-テトラヒドロー2、8-ジオキソイミダソ(1、5-g)キノリン-7-ヒドロキサム絵
- ① 1 . 3 ジベンジル 5 メチル 1 . 2 .
 5 . 8 テトラヒドロ 2 . 8 ジオキソイミダ
- ソ〔1,5~g〕キノリン-1~ヒドロキサム酸
- 5.8ーテトラヒドロー2.8ージオキソイミダ
- ソしょ、5~8コキノリン~1~ヒドロキサム酸
- 5 − (2 − ブデ = ル) − i , 3 − ジ / チ ル −
- 1 . 2 . 5 . 8 ーテトラヒドロー 2 . 8 ージオキ ソイミダソ〔 4 . 5 ー g]キノリンー 7 ーヒドロ

キサム酸

紀暦章記-50197(13)

手続 補正 書(10次)

昭和52年10月24日

特許庁 長 官 無 各 善 二殿

- 1. 事件の表示
 - 昭和 51 年特許顯第 123626号
- 2. 発明の名称

イミダブヤノリン誘導体

3. 補正をする者

事件 50 侧条 特許出願人

住 所 火阪市東区平野町 3 丁目35 希地

名 作 占 富 製 薬 株 式 会 社 代表者 田 坂 元 祐

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 8 丁1135番地

吉富夏桑株式会社内

名 作理士 高宮城



5. 補正の対象

95

明細書の発明の詳細な説明の棚

7. 2.:

6. 補正の内容

明細書を以下の通り補正する。

代理人 介理士 高官被

(1)第11ページ下から1行の「チルエステル」の

後に「融点288~290℃」を挿入する。

□ 1 . 3 - ジノナル - 5 - (2 - エチルヘキシ

ル) - 1 , 2 , 5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 -ジオキソイミダゾC 4 , 5 - g] キノリン- 1 -

○ 1 . 3 - ジノチル - 5 - ラウリル - 1 . 2 .

5 , 8 - テトラヒドロー 2 , 8 - ジオキソイミダ

1.3-ジメチルー5-ステアリルー1.2.

ミダゾ(4.5-g)キノリンー1-ヒドロキサム曲

(2) 第 2 4 ページ下から 2 行と末行の間に以下の記載を挿入する。

「 @ 5 - エチルー1 , 3 - ジメチルー1 , 2 , 5 ,

まーテトラヒドロー2,まージオキソイミダゾ(

4 , 5 - g]キノリン-1-カルポン酸エチルエ

ステル 融点198~201℃

. 8 - テトラヒドロー2 , 8 - ジオキソイミダゾ

〔4、5~g〕キノリン~1~カルポン酸エチル

エステル 融点161~165℃

◎ 5 - (1 - ブテニル) - 1 , 3 -ジメチル- 1

. 2 . 5 . 8 -テトラヒドロー 2 . 8 -ジオキソ

イミダゾじも 15ーg]キノリン=1ーカルボン

酸エチルエステル 酸点205-208七

◎1,3-ジノチル-5-ステアリル-1,2,

5 . 8 ーテトラヒドロー2 . 8 ージオキソイミダ

プししょ5ーg〕キノリン~1-カルポン酸エチ

ルエステル 融点 149~151℃

∅1 , 3 , 5 - トリノチル-1 , 2 , 5 , 8 - デ

トラヒドロー1.8ージオキソイミダソC4.5

- 8]キノリンー1-カルポン酸エチルエステル

軽点279~282で

◎1.3-ジ∮チル-5-(2-/チルアリル)

- 1 , 2 , 5 , 8 -テトラヒドロー 2 , 8 -ジオ

キソイミダブに4.5 -g 3 キノリンー1ーカル

メン数エチルエステル 融点228~230c

◎1.3-ジメチル-5-(1-メチルアリル)

-1、2、5、1ーテトラヒドロー2、1ージオ

利益は 第一50197(14)

キソイミダソ[4,5-g]キノリン-1-カル

ポン酸エチルエステル 酸点 184~187℃

⑤ 5-(4-クロロベンジル)-1,3-ジメチ

ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ

オキソイミダソ[4,5-g]キノリン-1-カ

ルポン酸エチルエステル 酸点 120~123℃

⑥ 5-(2-エチルヘキシル)-1,3-ジメチ

ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ

オキソイミダソ[4,5-g]キノリン-1-カ

ルポン酸エチルエステル 酸点 160.5~162

(3)第 3 0 ページ 2 行の「ルボン酸」の後に「酸点 3 2 6 ~ 3 2 7 ℃(分解)」を抑入する。

(4)第30ページ下から4行の「4,5~8]キノリン-1-カルボン酸」の後に「融点320で以上」を挿入する。

(11)第41ページ10行の「4,5-g]キノリン -7-ヒドロヤナム映」の後に「融点246~2 49で(分解)」を挿入する。

0対第43ページ 11行と12行の間に「触点24 9~252で(分解)」を挿入する。

09第45ページ末行の「キサム酸」の後に「酸点 249~252で(分解)」を挿入する。

14年46ページ4行の「ヒドロキサム酸」の後に 「 敵点 2 3 8 ~ 2 4 1 ℃ (分解) 」を挿入する。

14第46ページ1行と8行の間に「融点2:7~ 2:9 で (分解) 」を挿入する。

06第46ページ下から5行と4行の間に「融点1 58~162で」を挿入する。

019第46ページ下から2行と末行の間に以下の記載を挿入する。

「 ◎ 1 . 3 -ジメチル-1 , 2 ,5 , 8 - テトラヒ

(5)第31ページ3行の「4,5-g]キノリンー 7-カルボン酸」の後に「酸点2.80~282で 」を挿入する。

(6)第32ページ2行の「酸」の後に「・酸点308 ~311℃(分解)」を挿入する。

(7)第32ページ6行の「ルポン酸」の後に「酸点 222~224で」を挿入する。

(8)第3 2ページ 9 行の「〔 4 ,5 - g]キノリン - 7 - カルポン酸 」の後に「酸点 2 1 2 ~ 2 1 4 で 」を挿入する。

(9)略 4 1 ページ 1 行の「 4 , 5 - g] キノリンー 7 - ヒドロキサム砂 」の後に「 酸点 2 4 6 ~ 2 4

20 第4 1 ページ 7 行の「 4 . 5 - g] キノリンー 7 - ヒドロキサム酸」の後に「 船点 2 4 9 ~ 2 5 1 で (分解) 」を挿入する。

ドロー2、8 -ジオキソイミダゾ(4,5-g) キノリンー7 -ヒドロキサム酸 融点343~3 46で(分解)

散 融点233~234で(分解)

飲 融点167~170℃

◎ 5 - グラニルー1 , 3 - ジノチルー1 , 2 , 5 , 8 - デトラヒドロー2 , 8 - ジオキソイミダゾ
 〔4 , 5 - g 〕キノリンー7 - ヒドロキサム砂
 融点186~190℃

@1,3-ジメチル-5-プロペニル-1,1,

特层届53-50197(13)

手 続 補 正 書(自発)

昭和52年 製 126 日

融点305~306で(分解) 特称庁・長官 派 谷 善 二 殿

1. 事件の表示

昭和 5 1 年特許願第 123626 号

2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

##1:0网络 特許出願人

(672) 代表者田坂元裕

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目35番地

吉尔製浆株式会社内

名 弁理士 高宮城 朋 (6 8 3 0) 3 (1/4)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の簡

5 , 8 ーテトラヒドロー 2 , 8 ージオキソイミダ ゾ[4 , 5 ー g] キノリンー 1 ーヒドロキサム酸

⊗5 - (4 - 0 - 0 \sim 2 \sim 0 \sim

ドロキサム酸 融点196~199℃(分解)

◎1.3-ジメチルー5-(2-メチルアリル)

- 1 , 2 , 5 , 8 - デトラヒドロー 2 , 8 - ジオ

キソイミダゾし 4 . 5 - g] キノリンー1-ヒド

ロキサム酸 融点234~237℃(分解)

⊗5-x+~-1,3->/+~-1,2,5,

まーテトラヒドロー2,8ージオキソイミダゾር

4.5-8]キノリンー7-ヒドロキテム酸カリ

ウム 融点199~202で(分解)

以上

6. 補正の内容

明細書(昭和52年10月24日付手続補正を より補正されたもの)を以下の通り補正する。...

(1) 前配補正書第 2 ページ第 7 行の「エチル」を 「プチル」に訂正する。

(2) 同第 1 ページ末行の「 5 ープロペニル 」を「 ・ 5 ー (1 ープロペニル) 」に訂正する。

以上